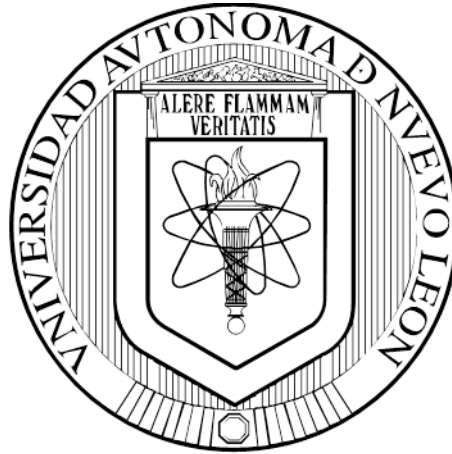


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**“DEFORMACIÓN LONGITUDINAL GLOBAL COMO UN BIOMARCADOR
EN MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA. ESTUDIO COMPARATIVO CON
GALECTINA-3 EN PACIENTES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN
PRESERVADA”**

POR

RAMIRO FLORES RAMÍREZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO
DE DOCTOR EN MEDICINA**

AGOSTO, 2016

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**“DEFORMACIÓN LONGITUDINAL GLOBAL COMO UN BIOMARCADOR
EN MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA. ESTUDIO COMPARATIVO CON
GALECTINA-3 EN PACIENTES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN
PRESERVADA”**

POR

RAMIRO FLORES RAMÍREZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO
DE DOCTOR EN MEDICINA**

AGOSTO, 2016

**"DEFORMACIÓN LONGITUDINAL GLOBAL COMO UN BIOMARCADOR EN
MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA. ESTUDIO COMPARATIVO CON GALECTINA-
3 EN PACIENTES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA"**

Aprobación de la tesis:



Dr. med. GERARDO GONZÁLEZ GONZÁLEZ
Director de la tesis



Dr. med. JOSÉ RAMÓN AZPIRI LÓPEZ
Miembro



Dr. med. LAURA ELIA MARTÍNEZ GARZA
Miembro



Dr. med. CARLOS MONTERO CANTÚ
Miembro



Dr. C. ROBERTO MONTES DE OCA LUNA
Miembro



Dr. med. RAQUEL GARZA GUAJARDO
Subdirectora de Estudios de Posgrado

Con todo mi amor para Clori
y mis queridos hijos Ram, Man y Jim.

Con cariño y adoración a Martha y Rodolfo.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. med. Laura Elia Martínez Garza por el impulso y estímulo para iniciar este proyecto.

A los Dres. Edgar Carrizales y Raymundo Vera por su entusiasmo y dedicación.

Al Dr. med. Gerardo González González por su enseñanza y orientación.

Al Dr. med. José Ramón Azpiri por su colaboración científica.

A la Dra. med. Raquel Garza Guajardo por el apoyo incondicional.

Al Dr. en C. Roberto Montes de Oca por su orientación científica.

Al Dr. med. Carlos Montero Cantú por su amistad y apoyo.

Al laboratorio de endocrinología, en especial a la Q.F.B Gloria Jasso por su trabajo excepcional.

A los Dres. Neri Alvarez y Sergio Lozano por su labor en el análisis estadístico y redacción en el idioma Inglés respectivamente.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	5
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	6
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	7
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	11
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	13
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	18

Capítulo IX

9. ANEXOS

9.1 Artículo En Prensa19

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA 20

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 26

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla	Página
1. Características demográficas de la población	V
2. Principales hallazgos entre grupos	VI
3. Variables Ecocardiográficas	VII

Figura	Página
1. Curva de Disfunción Ventricular	VIII
2. Niveles de Galectina entre diferentes grupos	IX
3. Deformación Longitudinal Global en diferentes grupos	X
4. Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos.	XI
5. Correlación de Galectina y Strain Global	XII

PALABRAS CLAVE

Gal-3: Galectina 3

DLG: Deformación Longitudinal Global.

DVI: Disfunción Ventricular Izquierda.

FE: Fracción de Eyección.

Fep: Fracción de Eyección Preservada.

Feld: Fracción de Eyección Leve Deprimida.

RMC: Resonancia Magnética Cardíaca.

IC: Insuficiencia cardíaca.

PIES DE FIGURAS Y TABLAS

Figure 1

ROC curve for LVD (left ventricular dysfunction). Highest performance Gal-3 value was 2.71 ng/ml with $p=0.048$, AUC:0.663, Sensitivity:0.928, Specificity:0.381 and (NPV) negative predictive value: 0.96.

Figure 2

DmdEF (Diabetics with mild depressed ejection fraction). DpEF (diabetics with preserved ejection fraction).

Figure 3

DmdEF (Diabetics with mild depressed ejection fraction). DpEF (diabetics with preserved ejection fraction).

Figure 4

Sensitivity, Specificity, PPV (positive predictive value) and NPV (negative predictive value). Using both parameters; Gal-3 at >2.71 ng/ml and global longitudinal strain $<18\%$.

Table 1

Plus-minus values are means \pm SD. There were no significant between-group differences at baseline except for T2DM (type 2 Diabetes mellitus). SBP (systolic blood pressure). DBP (Diastolic blood pressure). BMI (body mass index).

Table 2

*Plus-minus values are means \pm SD. There were significant differences in GLS (global longitudinal strain), biplane EF (ejection fraction) and diastolic dysfunction in diabetics vs. controls.

Table 3

*Plus-minus values are means \pm SD. BS (basal septal), MS (medium septal), AS (apical septal), BL (basal lateral), ML (medium lateral), AL (apical lateral), BI (basal inferior), MI (medium inferior), AI (apical inferior), BA (basal anterior), MA (medium anterior), AA (apical anterior), BP (basal posterior), MP (medium posterior), AP (apical posterior), BAS (basal antero-septal), MAS (medium antero-septal), AAS (apical antero-septal). GLS (global longitudinal strain). EF (ejection fraction).

TABLA 1 - CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LA POBLACIÓN

Table 1. Demographic Characteristics of Study Group

	T2DM with mdEF (n=14)	T2DM with pEF (n=76)	Non-diabetic controls (n=31)	P value
Age (yrs), mean \pm SD	55.42 \pm 8.51	55.25 \pm 10.62	50.89 \pm 9.66	0.122
Female, n (%)	8 (57.1)	46 (60.5)	20 (64.5)	0.880
Smoking ever, n (%)	4 (28.6)	23 (30.3)	14 (45.2)	0.158
Dyslipidemia, n (%)	10 (71.4)	41 (53.9)	9 (29)	0.014
Hypertension, n (%)	6 (42.9)	40 (52.6)	9 (30)	0.106
T2DM, n (%)	14 (100)	76 (100)	0 (0)	<0.001
SBP (mmHg), mean \pm SD	97.03 \pm 57.21	124.36 \pm 26.54	125.19 \pm 30.92	0.013
DBP (mmHg), mean \pm SD	59.64 \pm 34.54	73.71 \pm 15.98	74.87 \pm 17.50	0.034
BMI, n (%)	34.97 \pm 6.99	30.79 \pm 5.17	30.41 \pm 5.45	0.024

Plus-minus values are means \pm SD. There were no significant between-group differences at baseline except for T2DM (type 2 Diabetes mellitus). SBP (systolic blood pressure). DBP (Diastolic blood pressure). BMI (body mass index).

TABLA 2 - PRINCIPALES HALLAZGOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS

Table 2. Main findings between groups

	T2DM with mdEF (n=14)	T2DM with pEF (n=76)	Non-diabetic controls (n=31)	P value
al-3 (ng/ml), mean \pm SD	3.76 \pm 1.12	3.41 \pm 1.40	2.78 \pm 9.10	0.026
LS avg. (%), mean \pm SD	-13.35 \pm 3.41	-19.46 \pm 3.26	-20 \pm 2.68	<0.001
iplane EF (%), mean \pm SD	47.07 \pm 6.97	61.81 \pm 5.55	61.74 \pm 5.17	<0.001
diastolic dysfunction, n (%)	11 (84.6)	35 (47.3)	10 (32.3)	0.007

us-minus values are means \pm SD. There were significant differences in GLS (global longitudinal strain), biplane EF (ejection fraction) and diastolic dysfunction in diabetics vs. controls.

TABLA 3 – VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS

Table 3. Echocardiographic variables

	T2DM with mdEF (n=14)	T2DM with pEF (n=76)	Non-diabetic controls (n=31)	P value
3-chamber GLS, mean \pm SD	-12.85 \pm 4.5	-19.6 \pm 4.15	-20.83 \pm 3.38	<0.001
4-chamber GLS, mean \pm SD	-13.57 \pm 3.61	-19 \pm 3.4	-18.90 \pm 3.26	<0.001
2-chamber GLS, mean \pm SD	-13.69 \pm 3.56	-19.61 \pm 4.29	-20.06 \pm 3.38	<0.001
Average GLS, mean \pm SD	-13.35 \pm 3.41	-19.46 \pm 3.26	-20 \pm 2.68	<0.001
BS GLS, mean \pm SD	-10.53 \pm 5.12	-13.94 \pm 3.75	-13.96 \pm 2.83	0.009
MS GLS, mean \pm SD	-14.92 \pm 3.88	-18.63 \pm 3.56	-18.80 \pm 2.88	0.001
AS GLS, mean \pm SD	-15.57 \pm 6.68	-24.56 \pm 5.79	-24.00 \pm 5.56	<0.001
BL GLS, mean \pm SD	-12.38 \pm 5.43	-16.18 \pm 4.98	-16.64 \pm 3.52	0.018
ML GLS, mean \pm SD	-11.93 \pm 4.46	-17.8 \pm 4.36	-18.32 \pm 4.07	<0.001
AL GLS, mean \pm SD	-12.23 \pm 7.02	-22.39 \pm 6.42	-21.64 \pm 6.64	<0.001
BI GLS, mean \pm SD	-11.38 \pm 7.25	-16.39 \pm 3.15	-18.06 \pm 3.18	<0.001
MI GLS, mean \pm SD	-15 \pm 5.65	-19.53 \pm 3.24	-20.96 \pm 3.10	<0.001
AI GLS, mean \pm SD	-16.07 \pm 8.25	-24.75 \pm 6.4	-24.80 \pm 5.35	<0.001
BA GLS, mean \pm SD	-10.61 \pm 5.93	-16.22 \pm 4.94	-16.35 \pm 3.45	<0.001
MA GLS, mean \pm SD	-9.92 \pm 5.32	-18.18 \pm 4.95	-18.83 \pm 3.83	<0.001
AA GLS, mean \pm SD	-13.3 \pm 6.88	-22.93 \pm 7.31	-22.16 \pm 6.43	<0.001
BP GLS, mean \pm SD	-9.92 \pm 8.07	-16.63 \pm 4.62	-17.38 \pm 4.24	<0.001
MP GLS, mean \pm SD	-11.92 \pm 6.33	-18.78 \pm 4.26	-20.09 \pm 3.32	<0.001
AP GLS, mean \pm SD	-15.61 \pm 6.15	-23.27 \pm 6.64	-24.48 \pm 4.21	<0.001
BAS GLS, mean \pm SD	-11.38 \pm 5.43	-15.85 \pm 3.57	-17.51 \pm 3.84	<0.001
MAS GLS, mean \pm SD	-12.3 \pm 6.08	-19.36 \pm 4.76	-20.67 \pm 4.15	<0.001
AAS GLS, mean \pm SD	-14 \pm 6.68	-23.75 \pm 7.41	-24.90 \pm 5.14	<0.001
E wave, mean \pm SD	0.79 \pm 0.28	0.78 \pm 0.17	0.79 \pm 0.15	0.974
Deceleration time, mean \pm SD	148.42 \pm 67.28	189.21 \pm 53	206.93 \pm 43.83	0.003
A wave velocity, mean \pm SD	0.84 \pm 0.027	0.75 \pm 0.21	0.65 \pm 0.15	0.016
E/A index, mean \pm SD	1.01 \pm 0.35	1.08 \pm 0.37	1.28 \pm 0.37	0.021
E/e' index, mean SD	13.34 \pm 5.91	10.65 \pm 2.91	9.35 \pm 3.15	0.003
Biplane EF, mean \pm SD	47.07 \pm 6.97	61.81 \pm 5.55	61.74 \pm 5.17	<0.001
Diastolic dysfunction, n (%)	11 (84.6)	35 (47.3)	10 (32.3)	0.007

Plus-minus values are means \pm SD. BS (basal septal), MS (medium septal), AS (apical septal), BL (basal lateral), ML (medium lateral), AL (apical lateral), BI (basal inferior), MI (medium inferior), AI (apical inferior), BA (basal anterior), MA (medium anterior), AA (apical anterior), BP (basal posterior), MP (medium posterior), AP (apical posterior), BAS (basal antero-septal), MAS (medium antero-septal), AAS (apical antero-septal). GLS (global longitudinal strain). EF (ejection fraction).

Figura 1

CURVA DE DISFUNCION VENTRICULAR

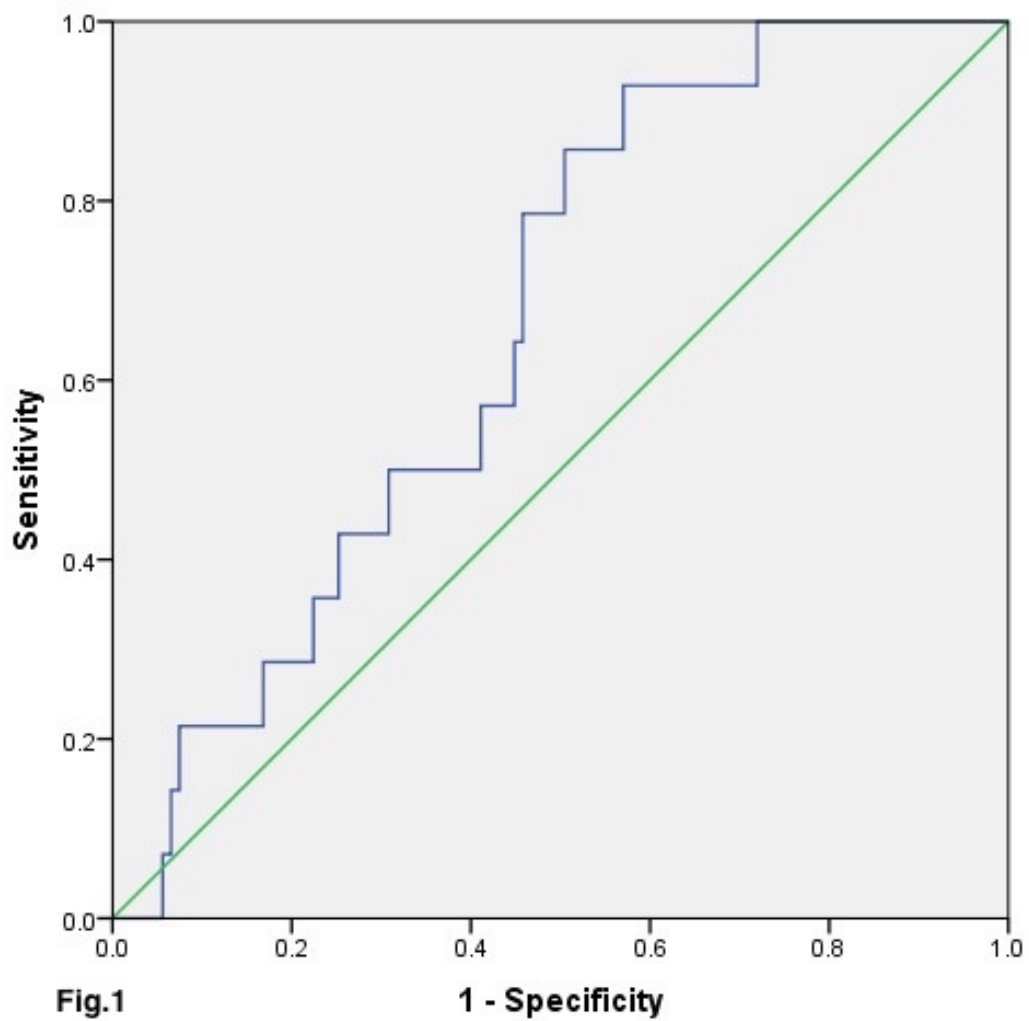


Figura 2

NIVELES DE GALECTINA ENTRE DIFERENTES GRUPOS

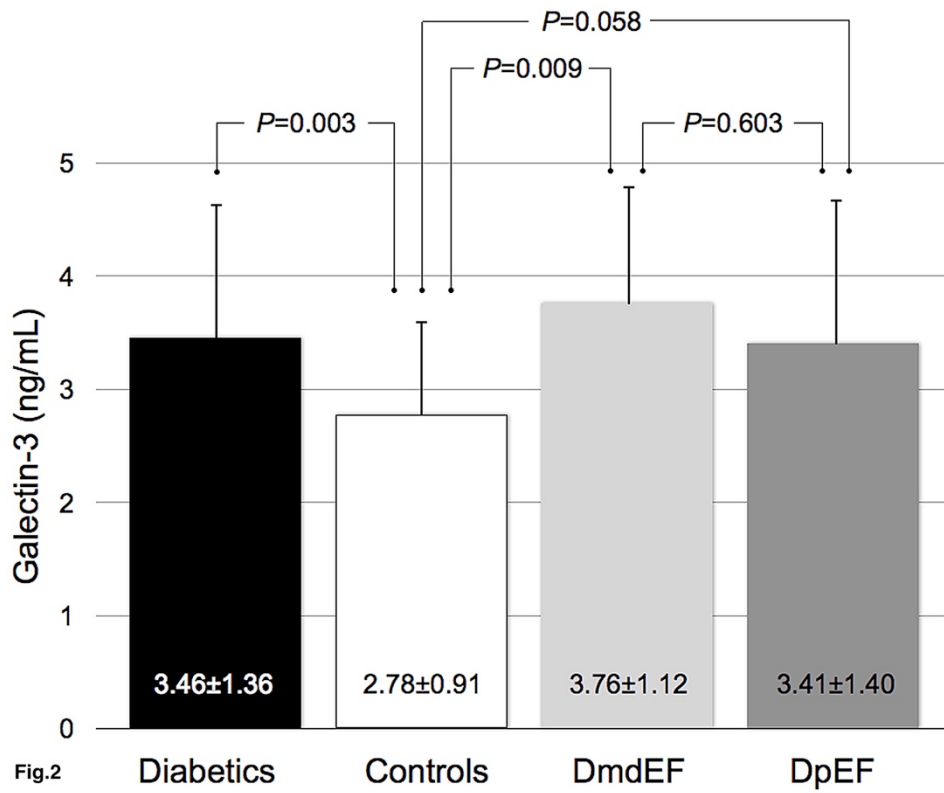


Figura 3

STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL EN DIFERENTES GRUPOS

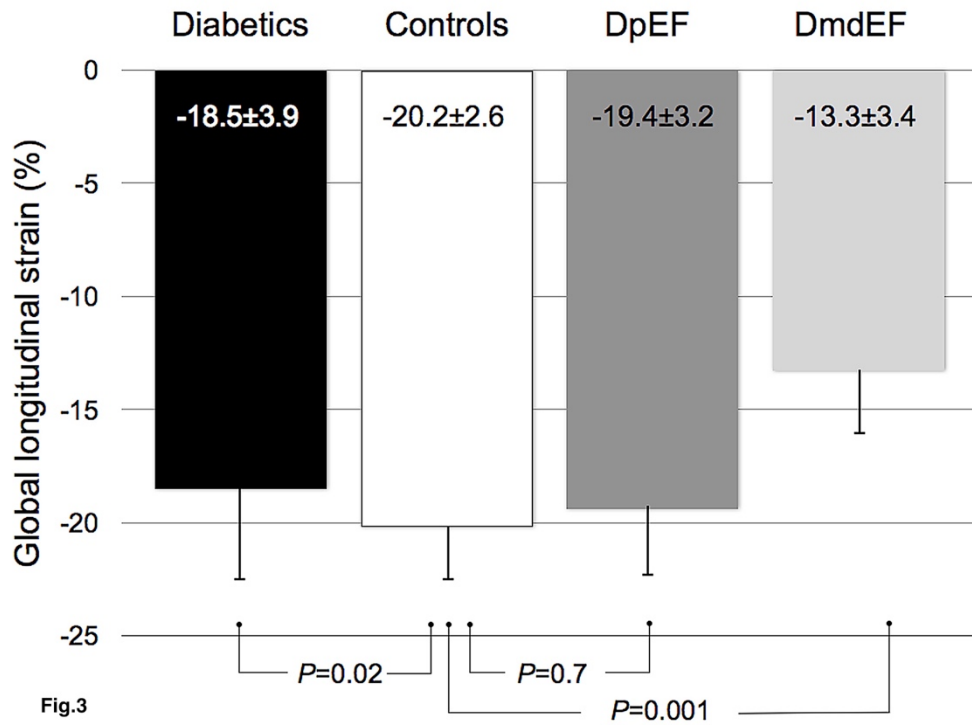


Figura 4

NIVELES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS

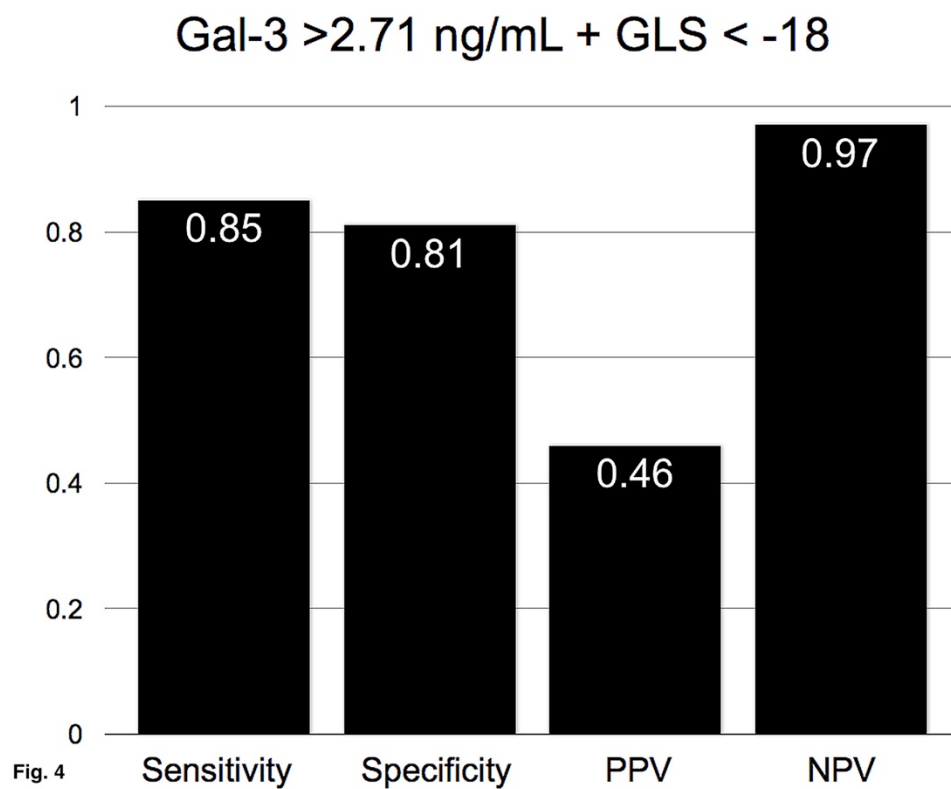
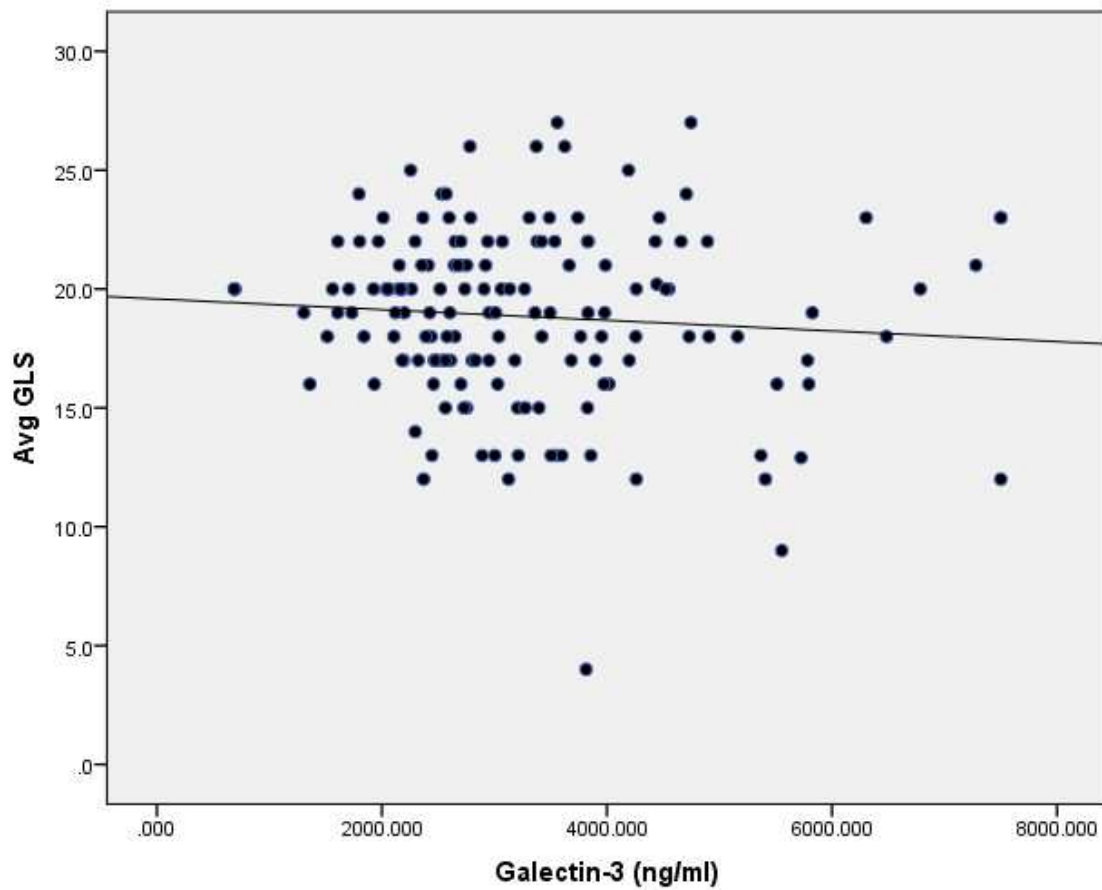


Figura 5

CORRELACION DE GALECTINA Y STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL



CAPÍTULO I

RESUMEN

Deformación Longitudinal Global como un Biomarcador en Miocardiopatía Diabética. Estudio comparativo con Galectina-3 en pacientes con fracción de eyección preservada.

Objetivos. Establecer una asociación entre deformación longitudinal global (DLG) y Galectina-3 en insuficiencia cardiaca pre-clínica en pacientes diabéticos.

Galectina-3 es un biomarcador en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida (ICFEd). Nuestra hipótesis es que DLG y Galectina-3 correlacionan y pueden detectar disfunción ventricular en insuficiencia cardiaca con FEVI preservada.

Métodos. Se midieron Galectina-3 y DLG en 121 individuos asintomáticos: 14 diabéticos con FEVI deprimida leve (FEdl) (FEVI 47.0 ± 6.9); 76 diabéticos con FEVI preservada (FEp) (FEVI 61 ± 5.5) y 31 sujetos controles (FEVI 61.7 ± 5.1).

Resultados. Galectina-3 se encontró elevada en todos los diabéticos vs. controles (3.46 ± 1.36 ng/ml vs. 2.78 ± 0.91 ng/ml; $p=0.003$). Está elevada en sujetos con FEdl (3.76 ± 1.12 vs. 2.78 ± 0.9 ng/ml $p=0.009$) y FEp (3.41 ± 1.40 vs. 2.78 ± 0.9 ng/ml $p=0.058$), respectivamente vs. controles; no encontramos diferencia en Galectina-3 en ambos grupos de diabéticos ($p=0.603$). Los diabéticos tienen menor DLG que los controles (-18.5 ± 3.9 vs. -20 ± 2.6 ; $p=0.022$). Diabéticos con FEdl tienen DLG mas disminuido que aquellos con FEp (-13.3 ± 3.41 vs. -19 ± 3.2 ; $p<0.001$). No existe diferencia en DLG con FEp y controles (-19.4 ± 3.2 vs. -20 ± 2.6 ; $p=0.70$).

Conclusiones. Galectina-3 está elevada en diabéticos con FEld y correlaciona DLG disminuído. DLG podría ser un marcador temprano de disfunción ventricular y evidencia en miocardiopatía diabética.

ABSTRACT

Global Longitudinal Strain as a Biomarker in Diabetic Cardiomyopathy. A comparative study with Galectin-3 in patients with preserved ejection fraction.

Objectives. To establish an association between global longitudinal strain and Galectin-3 in preclinical heart failure in diabetic patients.

Galectin-3 is a biomarker in heart failure with depressed ejection fraction (HFdEF). We hypothesize that Galectin-3 is related to GLS and can detect left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction.

Methods. Galectin-3 and GLS were measured in 121 asymptomatic individuals: 14 diabetics with mild depressed ejection fraction (mdEF) (LVEF 47.0 ± 6.9); 76 diabetics with preserved ejection fraction (LVEF 61 ± 5.5) and 31 controls (61.7 ± 5.1).

Results. Galectin-3 was elevated in all diabetic individuals vs. controls (3.46 ± 1.36 ng/ml vs. 2.78 ± 0.91 ng/ml; $p=0.003$). Was elevated in mdEF (3.76 ± 1.12 vs. 2.78 ± 0.9 vs. ng/ml $p=0.009$) and pEF subjects (3.41 ± 1.40 vs. 2.78 ± 0.9 ng/ml $p=0.058$), respectively, vs. controls; no difference in Gal-3 was found among diabetic groups ($p=0.603$). Diabetics had lower GLS than controls (-18.5 ± 3.9 vs. -20 ± 2.6 ; $p=0.022$). Diabetics with mdEF had lower GLS than those with pEF (-13.3 ± 3.41 vs. -19 ± 3.2 ; $p<0.001$). There was no difference in GLS with pEF compared to controls (-19.4 ± 3.2 vs. -20 ± 2.6 ; $p=0.70$).

Conclusions. Galectin-3 is elevated in diabetic patients with mdEF and correlates with diminished GLS. GLS could be an early marker of left ventricular dysfunction and evidence of diabetic cardiomyopathy.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La cardiomiopatía diabética fue descrita por primera vez por Rubler en 1972.^{1,2} El término describe varios mecanismos involucrados en la patogénesis de ésta entidad que incluyen cambios en la estructura y el metabolismo del miocardio que no están directamente relacionadas a otras co-morbilidades como la enfermedad arterial coronaria (EAC) o hipertensión. Hipertrofia ventricular izquierda, lipotoxicidad miocárdica, incremento del estrés oxidativo, muerte celular por apoptosis, reserva contráctil dañada, utilización inapropiada de sustratos como ácidos grasos libres, disfunción mitocondrial y la fibrosis intramiocárdica están entre los mecanismos que contribuyen a la progresión de insuficiencia cardíaca.²

La fibrosis en particular, es una de las anormalidades que pueden ser evaluadas con nuevas técnicas de imagen. Resonancia magnética cardíaca (RMC) es el estándar de oro en la evaluación de la fibrosis miocárdica dado que las secuencias en T1 separan el tejido normal de la fibrosis.³ Sin embargo, la RMC no está ampliamente disponible, consume tiempo y es costosa. La medición de fibrosis por ecocardiografía con seguimiento por espículas ya ha sido validada con RMC.^{4,5} La medición de la deformación longitudinal global (DLG) es el parámetro de deformación mas simple y probablemente el más cercano a la aplicación clínica rutinaria.⁶ Actualmente es posible la evaluación de la función miocárdica con ecocardiografía por seguimiento de espículas.⁷

Más de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca tiene fracción de eyección preservada.⁸ El diagnóstico y tratamiento en la miocardiopatía diabética es difícil debido a la ausencia de técnicas de imagen y biomarcadores específicos. Se requiere anticipar la progresión de la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes y por éste motivo proponemos una estrategia de análisis no invasivo de fibrosis-inflamación. Galectina-3 (Gal-3) ha emergido como un nuevo biomarcador en insuficiencia cardíaca y tiene fuerte relación con inflamación y fibrosis.⁹ Galectina-3 es un β -galactósido miembro de la familia lectina de las cuales se han identificado 14 galectinas mamíferas. Galectina-3 es una proteína con peso molecular de ~30 kDa y contiene un dominio de unión y reconocimiento de carbohidratos de 130 aminoácidos que permite la unión específica de β -galactósidos y está codificada en un solo gen, localizado en LGALSS3 del cromosoma 14, locus q21-q22. Recientemente Galectina ha sido ligada al desarrollo de insuficiencia cardíaca.^{10,11} Creemos que Galectin-3 puede detectar etapas tempranas de disfunción ventricular izquierda en pacientes con diabetes con fracción de eyección preservada. Por otro lado, las nuevas técnicas de ecocardiografía nos permiten evaluar la disfunción ventricular antes que la fracción de eyección disminuya.⁷ La meta de éste estudio es analizar la relación entre un biomarcador de fibrosis, Galectina-3 y los patrones de DLG en pacientes diabéticos tipo 2, asintomáticos en relación a insuficiencia cardíaca y con fracción de eyección preservada.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

La Deformación Longitudinal Global se relaciona con niveles elevados de Galectina-3 en pacientes diabéticos con fracción de eyección preservada dependiendo del tiempo de evolución de la diabetes.

Hipótesis nula.- La Deformación Longitudinal Global no se relaciona con niveles elevados de Galectina-3 en pacientes diabéticos con fracción de eyección preservada dependiendo de del tiempo de evolución de la diabetes.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Establecer una asociación entre deformación longitudinal global (DLG) y Galectina-3 en insuficiencia cardiaca pre-clínica en pacientes diabéticos con fracción de eyección preservada.

Galectina-3 es un biomarcador en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida (ICFEd) y la DLG puede detectar cambios incipientes en la mecánica ventricular izquierda antes de que disminuya la fracción de eyección.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS.

Del 1 de Abril de 2015 al 31 de Agosto de 2015 se reclutaron un total de 159 sujetos de la consulta externa de endocrinología. El estudio fue aprobado por el comité de etica de nuestra institución. Se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin historia de enfermedad cardiovascular. También se incluyeron 31 voluntarios sanos para el estudio. Cada evaluación consistió en una historia clínica y examen físico completo, antropometría, toma de muestra sanguínea y ecocardiograma convencional mas las mediciones de deformación. Se excluyeron pacientes con historia de enfermedad cardiovascular o renal, enfermedad cardiaca valvular, aquellos que en el ecocardiograma inicial tuvieran alteraciones de la movilidad segmentaria del ventrículo izquierdo sugestivo de cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, angina de pecho o infarto al miocardio previos. Dos excluidos tenían fibrilación auricular, uno con enfermedad hepatica crónica, dos pacientes tenían infarto al miocardio detectado en el ecocardiograma y desconocido por ellos, nueve tenían síntomas de angina de pecho y por ultimo seis tenían historia de accidente vascular cerebral. Dieciocho individuos del grupo control fueron excluidos por tener fracción de eyección deprimida en el ecocardiograma. Un total de 121 participantes fueron divididos en 3 grupos. Group 1: 14 pacientes con

diabetes tipo 2 y FE_{dl} patients; Grupo 2: 76 pacientes con diabetes tipo 2 y FE_p y Grupo 3: 31 sujetos controles pareados por edad y sexo sin diabetes.

Biomarcador.

Las muestras de sangre se recolectaron posterior a un ayuno de 12 horas y centrifugadas y almacenadas inmediatamente a -70°C hasta su análisis. Las concentraciones plasmáticas de Gal-3 se midieron utilizando una prueba de ligando enzimático inmunoabsorbente con sensibilidad de 10 pg/ml (Abcam Inc., Cambridge, MA,), de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

ECOCARDIOGRAMA

Se realizó ecocardiograma bidimensional, doppler color codificado de acuerdo a los lineamientos de las sociedades Americana de ecocardiografía ASE y la sociedad europea de imagen cardiovascular EACVI utilizando un equipo ViVid E9 con un transductor 1.5-3.6 MHz (GE Vingmed, Horten Noruega). Dos ecocardiografistas certificados cegados a la historia clínica y al valor de Gal-3 adquirieron y evaluaron todos los ecocardiogramas. Se evaluó la masa ventricular izquierda indexada con el método lineal utilizando el eje largo paraesternal. La fracción de eyección ventricular izquierda se calculó con el método modificado de Simpson. La fracción de eyección preservada se definió como mayor a 52% en hombres y 54% en mujeres; FE_{ld} (fracción de eyección leve deprimida) se definió entre 41-51% en hombres y 41-53% en mujeres tal como está descrito en las guías de la ASE/EACVI.¹² El Doppler pulsado se realizó en la vista apical de 4 cámaras para obtener las velocidades de llenado del ventrículo izquierdo. El

volumen muestra de 1 mm se colocó entre la punta de las valvas de la mitral durante la diástole. Las mediciones de la función diastólica incluyeron las velocidades de onda E de llenado temprano y la onda A de contribución auricular, la relación E/A y el tiempo de desaceleración. Se realizó Doppler tisular con onda pulsada posicionada a 1 cm. del sitio de inserción septal mitral para la evaluación de la relación E/e'. La disfunción diastólica se definió como ha sido descrito en la literatura.¹³ Se adquirieron 3 ciclos cardiacos en 4,3 y 2 cámaras para el análisis fuera de línea del seguimiento de espículas de la DLG con el sistema EchoPAC PC 113.0.X. (GE Vingmed Horten Noruega). La región de interés (ROI) se definió al final de la diástole como el borde endocárdico: el contorno interno del miocardio; el borde epicárdico como el contorno externo del miocardio y la línea media miocárdica entre ambas líneas. Cada uno de éstos contornos fueron generados automáticamente o manualmente por el operador. Nuestros ecocardiografistas los verificaron y si era necesario realizaron ajuste de las líneas para evitar contaminación de la señal por el pericardio.⁷ Los valores normales de DLG fueron tomados de la literatura.⁶ Todos los individuos estaban en ritmo sinusal al momento de la adquisición de las imágenes.

REPRODUCIBILIDAD

Para la variabilidad inter e intraobservador se seleccionaron al azar 45 sujetos de la cohorte y se analizaron con las pruebas de Bland-Altman y Wilcoxon Para DLG biplano (SD) interprete 1, -19.75 (4.09) vs. interprete 2, -19.75 (4.72), Wilcoxon rank test .55 y para FE (SD) interprete 1, 57 (9.64) vs. interprete 2, 57.5 (11.26) diferencia -0.5 (5.09) Wilcoxon rank test .60.

Análisis Estadístico

Los valores categóricos se reportaron como frecuencias. Las variables cuantitativas fueron medidas para normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para variables con distribución normal se utilizó la media \pm desviación Standard (SD). Las diferencias en datos cuantitativos entre grupos fueron analizados con la prueba de ANOVA. Cuando se encontró una diferencia significativa ($p < 0.05$), se utilizó la prueba de Tukey para determinar que grupo era diferente a los otros. El punto de corte de Gal-3 fue evaluado utilizando la curva ROC y el índice de Youden. Valores de área bajo la curva (AUC) > 0.5 con una $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Fig.1. Todos los datos estadísticos fueron analizados con SPSS versión 21.0 (IBM corp. NY, USA).

CAPÍTULO VI

RESULTADOS.

No hubo diferencias entre grupos de acuerdo a edad, sexo, índice de masa y otros parámetros cardiometabólicos. Todos los resultados se describen en la tabla 1.

Basados en guías de ecocardiografía actualizadas¹² comparamos individuos diabéticos con FEld vs. FEp vs. controles. Tabla 2, Gal-3 se encontró elevada en todos los sujetos con diabetes comparado con los controles (3.46 ± 1.36 ng/ml vs. 2.78 ± 0.91 ng/ml; $p=0.003$) sin diferencia entre diabéticos con FEld vs. FEp (3.76 ± 1.12 vs. 3.41 ± 1.4 ng/ml; $p=0.603$). Gal-3 se encontró mas elevada en FEld (2.78 ± 0.9 vs. 3.76 ± 1.12 ng/ml $p=0.009$) y sujetos con FEp (2.78 ± 0.9 vs. 3.41 ± 1.40 ng/ml $p=0.058$) comparado con controles. Fig. 2. Para evaluar el efecto de la progresión de la diabetes en la función ventricular izquierda dividimos nuestra cohorte en aquellos que tenían menos de 10 años desde el diagnóstico y en aquellos con mas de 10 años de diagnóstico de diabetes mellitus. Los niveles de Gal-3 fueron mayores en pacientes con mas de 10 años de evolución de la diabetes ($p=0.011$). No hubo diferencia significativa en relación a la FE (fracción de expulsión) ($p=0.286$) y DLG ($p=0.228$). La función diastólica se encontró alterada con mayor frecuencia en el grupo con mas de 10 años ($p=0.03$). Cuando se compararon los grupos de diabéticos no encontramos diferencia en los niveles basales de Gal-3 con FEld $n=14$ (3.76 ± 1.12 ng/ml) vs. FEp $n=76$ (3.41 ± 1.4 ng/ml) $p=0.60$, pero si encontramos en forma consistente (DVI) disfunción

ventricular izquierda con DLG entre estos grupos (-13.35 ± 3.41 vs. -19.46 ± 3.26) $p=0.001$. Comparados con el grupo control, todos los sujetos con diabetes tienen peor DLG ($p=0.022$). No se encontró diferencia en DLG en sujetos diabéticos con FEp cuando los comparamos con el grupo control ($p=0.70$). Los sujetos con FEld tuvieron significativamente menor DLG que los controles ($p<0.001$). Fig.3. Treinta por ciento del grupo con FEp tuvieron valores de DLG anormal y 92.9% en el grupo con FEld. Ambos parámetros se mueven discretamente en la dirección deseada pero con amplia dispersión y sin ninguna correlación. Fig.5. Utilizando los 2 marcadores Gal-3 (>2.71 ng/ml) y DLG ($<18\%$), encontramos una sensibilidad de 0.85, especificidad de 0.81, VPP de 0.46 y VPN de 0.97 para DVI. Fig.4.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

La disfunción ventricular izquierda (DVI) se conoce como una co-morbilidad en diabetes. La hipertensión y la diabetes están estrechamente relacionadas. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona causa resistencia a la insulina.^{15,16} La remodelación cardíaca sucede en conjunto con hipertensión y diabetes.¹⁷ Es difícil especificar la causa de la remodelación cardíaca en diabetes debido a la falta de criterios y herramientas diagnósticas incluyendo biomarcadores y técnicas de imagen. La microvasculopatía es la presentación primaria en la remodelación de la cardiopatía diabética pero no existe un subrogado que pueda monitorear directamente la progresión de la enfermedad. Por tanto existe gran interés en la relación entre DM (diabetes mellitus) e insuficiencia cardíaca. Cardiomiopatía diabética es un término asignado a aquellos pacientes con miocardiopatía sin enfermedad arterial coronaria ni hipertensión.¹⁸ Múltiples substratos son responsables del daño miocárdico incluyendo la captación de ácidos grasos, metabolismo de la colágena, oxidación y fibrosis.² Debido a que Gal-3 es un biomarcador de inflamación⁹ y nos dimos a la tarea de correlacionar este biomarcador con una herramienta de imagen no invasiva, fácil de usar y accesible económicamente en la detección de insuficiencia cardíaca pre-clínica o disfunción ventricular izquierda incipiente en pacientes con diabetes.

Se estima que mas del 50% de todos los pacientes con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca tienen insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEp)¹⁹. La mayoría de los artículos publicados sobre Gal-3 describen pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida (ICFEd) y no ICFEp.⁹ La Ecocardiografía invasiva es una herramienta de imagen no invasiva útil en la evaluación global de las cardiopatías. Una de sus funciones es la estimación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La fracción de eyección ha demostrado su utilidad en insuficiencia cardiaca en diferentes escenarios como la enfermedad coronaria, la valvular y otras cardiomiopatías. Ha sido la herramienta fundamental para la evaluación de la función sistólica; sin embargo es menos sensible para detectar enfermedad miocárdica incipiente comparado con la nuevas técnicas de imagen.²⁰ La disfunción miocárdica asintomática puede suceder en pacientes diabéticos sin enfermedad arterial coronaria (EAC) . FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) puede ser normal pero en términos de deformación el miocardio puede ser anormal. DLG puede detectar anomalías miocárdicas antes de que la FEVI se deteriore.²⁰ La presencia de DVI (disfunción ventricular izquierda) por deformación se definió en un gran estudio de meta-analisis. La media de DLG en sujetos normales fue -19.7%, con IC (índice de confianza) bajo de 95% -18.9%.⁶ En un estudio reciente Holland et al. evaluaron el desenlace a 10 años analizando DLG con disfunción miocárdica subclínica en una cohorte de 249 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con FEVI normal.²¹ Holland encontró que casi la mitad de los pacientes (45%) tenían evidencia de DVI detectada por DLG en una media de seguimiento de 7.4 ± 2.6 años. DLG se asoció de manera independiente con el

objetivo primario. Los pacientes con DVI tuvieron peor pronóstico de aquellos sin DVI. Ellos concluyeron que la DVI subclínica es común en pacientes diabéticos asintomáticos, que se puede detectar con DLG y tiene asociación independiente con pronóstico adverso.²¹ En nuestro estudio encontramos que DLG está disminuída en todos los pacientes diabéticos cuando se comparan con controles ($p=0.003$) pero no hubo diferencia de DLG en pacientes diabéticos con FEp comparados con controles (-19.4 ± 3.2 vs. -20 ± 2.6 ; $p=0.42$) aunque Gal-3 fue significativamente elevada ($p=0.008$). Disfunción ventricular izquierda (DLG <-18) se encontró en 30.3% de los sujetos con FEp. Creemos que los sujetos diabéticos con FEp están en etapas tempranas de inflamación y proliferación de matriz extracelular pero esto tendrá que confirmarse con un estudio de RMC. Utilizando 2 marcadores, Gal-3 (>2.71 ng/ml) and DLG ($<18\%$), encontramos una sensibilidad de 0.85, especificidad de 0.81, VPP of 0.46 y VPN de 0.97 for DVI.

Solamente algunos estudios han descrito los niveles y la correlación clínica de Gal-3 e ICFEp. En el estudio COACH de Boer et al encontraron, en una cohorte de 592 pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca que 19.2% (114) de los pacientes con ICFEp y niveles de Gal-3 fueron comparables entre ICFeD e ICFEp (~ 20 ng/ml).²² Nuestra población fue una cohorte libre de síntomas de insuficiencia cardiaca, no caucásica de la consulta externa de endocrinología de nuestro hospital. Los niveles de Gal-3 no fueron tan elevados en nuestra cohorte como en otros estudios (~ 3.4 pg/ml); en el marcador de fibrosis, Gal-3, y el desenlace en la población, de Boer encontró una interacción de género en donde las mujeres tenían medias mas altas de Gal-3 11.0 ng/ml IQR (interquartile range

9.0-13.1 ng/ml.) que los 10.7 ng/ml IQR (8.9-12.8 ng/ml) pero excluyeron sujetos no caucásicos.²³ En el terreno de la epidemiología Ho et al.²⁴ Investigaron Gal-3 relacionada al desarrollo de insuficiencia cardiaca en la población general . Las concentraciones de Gal-3 se midieron en 3353 participantes del estudio Framingham Offspring Cohort y fueron asociadas independientemente con un incremento en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca y con mortalidad. Las tasas de incidencia de IC fueron estimadas por cuartiles en relación al sexo y niveles de Gal-3. Cuartil 1: 3.9-11.1 ng/ml, cuartil 2: 11.1-13.1 ng/ml, cuartil 3:13.1-15.4 ng/ml y cuartile 4:16.8-51.1 ng/ml. Durante un seguimiento de 11.2 años, 166 (5.1%) sujetos desarrollaron IC. La tasa de incidencia de insuficiencia cardiaca se incremento sobre los cuartiles de Gal-3 , con tasas de 2.8, 3.8, 5.2 and 12.4 eventos por 1000 personas-años en cuartiles 1 al 4, respectivamente. Nuestra cohorte semeja el cuartil 1 del estudio de Ho. Creemos que en pacientes diabéticos adicionar DLG a ecocardiografía standard es útil en la detección de DVI en etapas tempranas. La combinación de Gal-3 and DLG tiene un alto VPN de 0.94. Al mismo tiempo nuestro estudio demostró que Gal-3 estaba elevada en todos los diabéticos comparado con los controles. Gal-3 se encontró elevada en pacientes con FEId comparada con FEp sin alcanzar una significancia estadística en diabéticos debido al tamaño reducido de la muestra (p=0.375). Cuando se comparó con controles Gal-3 fue mas alta en diabéticos con FEp (p=0.008).

Limitaciones

Estudiamos solo un substrato de la miocardiopatía diabética. Hubiera sido útil comparar DLG con resonancia magnética para la detección de fibrosis; sin embargo no estaba disponible en nuestra institución. También, las diferencias no significativas pudieron resultar del tamaño de la muestra principalmente en el grupo de FEId. No estudiamos la existencia de cardiopatía isquémica aún en pacientes diabéticos con mas de 10 años de diagnóstico de manera que esto hace mas difícil considerar el diagnóstico de miocardiopatía diabética y finalmente DLG no es un sustituto de Gal-3.

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

Este es un estudio en una cohorte de pacientes diabéticos no-caucásicos libres de síntomas de insuficiencia cardíaca. La DLG es una herramienta de la ecocardiografía útil en la evaluación y seguimiento de la MCD (miocardiopatía diabética) en sujetos diabéticos aunque no sustituye a Gal-3 ya que ésta está elevada en todos los diabéticos. Existe mucho por investigar en la fisiopatología de la MCD especialmente en pacientes con fracción de eyección preservada. Incluir un biomarcador como Gal-3 a la ecocardiografía convencional y a las nuevas técnicas de imagen en especial la deformación longitudinal global puede ser útil en la detección temprana de DVI (disfunción ventricular izquierda) en MCD.

CAPITULO IX

ANEXOS

ARTICULO EN PRENSA

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 20-07-2016

Model
ACMX-291; No. of Pages 8

ARTICLE IN PRESS

Arch Cardiol Mex. 2016;xxx(xx):xxx-xxx



Archivos
de Cardiología
de México

www.elsevier.com.mx



CLINICAL RESEARCH

Global longitudinal strain as a biomarker in diabetic cardiomyopathy. A comparative study with Gal-3 in patients with preserved ejection fraction

Ramiro Flores-Ramírez^{a,*}, José Ramón Azpiri-López^a,
José Gerardo González-González^b, Alejandro Ordaz-Farías^a,
Luis Eduardo González-Carrillo^a, Edgar Francisco Carrizales-Sepúlveda^a,
Raymundo Vera-Pineda^a

^a Cardiology Service and the Echocardiography Laboratory, Hospital Universitario Dr. Jose Eleuterio Gonzalez, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico

^b Endocrinology Service, Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico

Received 25 January 2016; accepted 2 June 2016

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA.

1. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972 Nov 8;30(6):595-602.
2. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010 Mar;11(1):31-39.
3. Saeed M, Van TA, Krug R, Hetts SW, Wilson MW. Cardiac MR imaging: current status and future direction. *Cardiovascular diagnosis and therapy.* 2015 Aug;5(4):290-310.
4. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Feb 21;47(4):789-93.
5. Saito M, Okayama H, Yoshii T, Higashi H, Morioka H, Hiasa G, Sumimoto T, Inaba S, Nishimura K, Inoue K, Ogimoto A, Shigematsu Y, Hamada M, Higaki J. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac

- events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012 Jul;13(7):617-23.
6. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Feb;26(2):185-91.
 7. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Mar;12(3):167-205.
 8. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 4;43(3):317-27.
 9. de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2013 Oct;15(10):1095-101.
 10. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, Andre S, Crijns HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3121-8.

11. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11(9):811-17.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70.
13. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Feb;22(2):107-33.
14. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolas TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Feb;28(2):183-93.
15. Ogiwara T, Asano T, Ando K, Chiba Y, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Onishi Y, Fujishiro M, Katagiri H, Fukushima Y, Kikuchi M,

- Noguchi N, Aburatani H, Komuro I, Fujita T. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension*. 2002 Dec;40(6):872-9.
16. Mori J, Zhang L, Oudit GY, Lopaschuk GD. Impact of the renin-angiotensin system on cardiac energy metabolism in heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2013 Oct;63:98-106.
 17. Bando YK, Murohara T. Diabetes-related heart failure. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2014;78(3):576-583.
 18. Authors/Task Force Members, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, E. S. C. Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases

- developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87.
19. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9.
 20. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2009 Sep;2(5):356-64.
 21. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, Leano R, Hordern MD, Hare JL, Fang ZY, Prins JB, Stanton T. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2015 Jul;101(13):1061-6.
 22. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011 Feb;43(1):60-68.
 23. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, Bakker SJ, van der Harst P. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*. 2012 Jul;272(1):55-64.

24. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, Larson MG, Levy D. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Oct 2;60(14):1249-56.

CAPITULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

DR. RAMIRO FLORES RAMÍREZ.

Nacido en Piedras Negras Coahuila México el 18 de febrero de 1967.

Sus padres Ing. Don Rodolfo Flores Alexander y Martha Clelia Ramírez Pérez.

Casado con la Dra. Claudia Aurora Méndez Villanueva. Sus hijos: Ramiro Flores Méndez, Manuel Flores Méndez y Jimena Flores Méndez.

Educación

Medico Cirujano y Partero por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León generación 1985-1991.

Especialidad en Medicina Interna en el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León en Monterrey N.L. 1993-1996

Especialidad en Cardiología en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez México D.F. 1996-1999. Universidad Autónoma de México.

Postdoctoral fellowship en Cardiología en el Hospital Metodista de la ciudad de Houston TX, con aval de Baylor College of Medicine.

DISTINCIONES.

Jefe de Residentes del Departamento de Medicina Interna 1995-1996.

Beca de la Sociedad Mexicana de Cardiología para asistir al Postdoctoral Fellowship en Cardiología en Baylor College of Medicine.

Presidente de la Sociedad Regiomontana de Cardiología en dos períodos 2006 y 2015.

Miembro Vocal de la Junta Directiva del Consejo Mexicano de Cardiología 2014-2015.

Miembro de la Sociedad Mexicana de Cardiología.

Miembro Fundador de la Sociedad Mexicana de Ecocardiografía

Miembro del American College of Cardiology.

Cardiólogo Clínico con practica privada desde hace 16 años con experiencia en técnicas de imagen cardiovascular.

Actualmente es Profesor de Cardiología y Ecocardiografía de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José E. González.